



TITLE:

CD68 on rat macrophages binds tightly to S100A8 and S100A9 and helps to regulate the cells' immune functions(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Okada, Kouki

CITATION:

Okada, Kouki. CD68 on rat macrophages binds tightly to S100A8 and S100A9 and helps to regulate the cells' immune functions. 京都大学, 2017, 博士(人間健康科学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20292>

RIGHT:

京都大学	博士（人間健康科学）	氏 名	岡 田 光 貴
論文題目	CD68 on rat macrophages binds tightly to S100A8 and S100A9 and helps to regulate the cells' immune functions (S100A8 及び S100A9 はマクロファージ上の CD68 と結合し、細胞の免疫機能を制御する)		
(論文内容の要旨)			
<p>S100A8, S100A9 及び S100A8/A9 (S100 タンパク質) は、マクロファージ及び好中球などの骨髄系免疫細胞が産生する重要な炎症関連タンパク質である。また、Toll-like receptor 4 (TLR-4) や Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) を介して免疫細胞の機能制御に関わっていることが報告されている。一方、S100 タンパク質をリガンドとしたオートクライン的活性化機構がマクロファージに存在することが明らかになっているが、その具体的な活性化経路は未詳である。</p> <p>これまで、S100 タンパク質とマクロファージ／単球の特異抗原である CD68 との結合性及び免疫学的役割に注目した報告はなく、現在でも CD68 の細胞生物学的機能の本質や具体的な役割は十分解明されていない。そこで、CD68 と S100 タンパク質との相互作用に注目した。その結果、S100 タンパク質がマクロファージに発現する CD68 と強く結合し、CD68 を介して免疫細胞の機能を制御している可能性が示されたことから、両者の免疫学的関係を in vitro の系で詳細に検討した。</p> <p>まず、ELISA,アフィニティークロマトグラフィー、及び蛍光免疫染色法などを用いたプロテオミクス解析により、S100 タンパク質が CD68 に強固に結合することが明らかになった。それに対して、本タンパク質はマクロファージのもう一つの特異的抗原である CD14 には殆ど結合しなかった。これらの事実は S100 タンパク質と CD68 との結合が特異的であり、それぞれリガンドとレセプター様の関係にあることを意味している。また、抗 CD68 抗体 (ED1) でマクロファージを処理し CD68 の立体構造を三次元的にブロックしたところ、明らかに S100 タンパク質によるオートクライン活性が抑制された。この結果は、S100 タンパク質をリガンドとした CD68 を介する細胞活性化経路が存在し、急性期の免疫反応、とくに炎症促進反応を制御する情報伝達経路である可能性を強く示唆するものである。さらに、siCD68 RNA によって CD68 mRNA の発現・誘導を阻害したとき、特に IL-6 や TNF-α などの炎症性サイトカインの産生・分泌が抑制され、注目された。現在のところ、このメカニズムは不明であるが、その可能性の一つとして、S100 タンパク質がマクロファージ内に取り込まれ、さらに核内に移行した本タンパク質が DNA 鎖に結合することによって炎症性サイトカイン mRNA の発現・誘導を抑制する可能性が考えられる。このように、S100 タンパク質は CD68 と強固に結合し、マクロファージの機能的制御に深く関わっている可能性が強く示唆された。</p> <p>以上の所見から、S100 タンパク質をリガンドとした CD68 を介するマクロファージ機能の制御機構の発見は、炎症性疾患の病態に大きく影響する可能性が考えられる。また、このマクロファージ機能の制御機構は炎症性疾患の予防または治療を目的とした創薬研究にも繋がることが期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>これまでの報告では、S100 タンパク質は主に TLR-4 や RAGE などのレセプターを介してマクロファージを異常に活性化する炎症誘導性タンパク質であると考えられていた。しかし、現在でも本タンパク質の機能的役割は不明な点が多い。そこで、S100 タンパク質をリガンドとしたオートクライン的活性化機構がマクロファージに存在する可能性、また、マクロファージ上の CD68 が S100 タンパク質のレセプター様タンパク質として機能する可能性に注目し、本研究を行った。</p> <p>その結果、S100A8 及び S100A9 はマクロファージを活性化し、それぞれ抗炎症性サイトカイン及び炎症性サイトカイン mRNA の産生をほぼ選択的に誘導する事実が明らかになった。一方、CD68 が S100A8 及び S100A9 のレセプター様タンパク質として機能し、炎症性サイトカイン TNF-α や IL-6 などの産生・分泌に深く関わっていることが判明した。これらの結果により、S100A8 及び S100A9 は CD68 を介してマクロファージ等の免疫細胞をオートクライン的に活性化させ、炎症反応を制御することが証明された。</p> <p>以上の研究は、マクロファージの異常活性を制御する薬剤の開発、すなわち炎症性腸疾患等の予防または治療を目的とした創薬研究に繋がることが期待される。したがって、本論文は博士(人間健康科学)の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は平成 28 年 12 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>